

รายงานผู้ป่วย

Cases Report

รายงานผู้ป่วยโรคเกาต์ที่แพ้ยา allopurinol ร่วมกับ
colchicine และสามารถกลับไปใช้ allopurinol ใหม่ได้ :
รายงานผู้ป่วย 1 ราย

Successful Treatment of Allopurinol Desensitization
in Gouty Arthritis Patient with Allopurinol and Colchicine
Drug Allergies: A Case Report

วลีรัตน์ วงษ์เกษม ภ.ม.,

สุชาลินี จันทวงศ์ ภ.ม.,

กลุ่มงานเภสัชกรรม

Valeerat Vongkasem M.Pharm.,

Suchaline Juntawong M.Pharm.,

Division of Pharmacy

พิศาล ชุ่มชื่น พ.บ.,

ว.ว. อายุรศาสตร์

กลุ่มงานอายุรกรรม

โรงพยาบาลดำเนินสะดวก จังหวัดราชบุรี

Phisan Chumchuen M.D.,

Thai Board of Internal Medicine

Division of Medicine

Damnoensaduak Hospital, Ratchaburi

บทคัดย่อ

ผู้ป่วยชายไทยอายุ 51 ปี มีโรคประจำตัวเป็นเกาต์และเบาหวาน ร่วมกับมีประวัติการแพ้ยา allopurinol (แบบ maculopapular rash) มาโรงพยาบาลด้วยอาการผื่นนูนแดงขึ้นตามตัว แขน ขา หน้าตาและปากบวม หายใจลำบาก 30 นาที ก่อนมาโรงพยาบาล โดยผู้ป่วยไปรับการรักษาที่คลินิกแห่งหนึ่งด้วยอาการปวดข้อเข้าซ้าย และได้ยา colchicine มารับประทานก่อนเกิดอาการประมาณ 30 นาที หลังจากที่ได้รับไว้ในโรงพยาบาลผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเกาต์ และแพ้ยา colchicine ชนิดรุนแรง (anaphylactic shock) ร่วมกับมีประวัติแพ้ยา allopurinol มาก่อน ได้รับการรักษา ภาวะการหายใจล้มเหลวด้วยการใส่ท่อช่วยหายใจ และให้ยารักษาอาการแพ้ยา คือ epinephrine, dexamethasone, prednisolone และยาแก้แพ้กลุ่ม antihistamine รวมถึงหยุดใช้ยา colchicine

แต่ผู้ป่วยรายนี้มีความจำเป็นต้องใช้ยารักษาโรคเกาต์กลุ่มลดกรดยูริกในกระแสเลือด เนื่องจากมีประวัติการกำเริบของข้ออักเสบหลายครั้ง มีระดับกรดยูริกในเลือดสูง และข้อจำกัดที่โรงพยาบาลมียาลดกรดยูริกในเลือดเพียงรายการเดียว จึงพิจารณาทำ allopurinol desensitization ทำให้ผู้ป่วยรายนี้สามารถกลับไปใช้ allopurinol ได้ใหม่โดยที่ไม่มีผื่นแพ้ยา ปัจจุบันผู้ป่วยใช้ allopurinol เพื่อควบคุมอาการ และลดระดับกรดยูริกในกระแสเลือดเหลือน้อยกว่า 5.5 มิลลิกรัมต่อ

เดชิลิตร ตามเป้าหมาย โดยได้รับ allopurinol ขนาด 450 มิลลิกรัมต่อวัน

คำสำคัญ: เกาต์ แพ้ยา allopurinol desensitization

ABSTRACT

A Thai male 51 year-old diabetic mellitus type 2 with gout, known to also had history of gouty arthritis with allopurinol induced maculopapular rash, presented with clinically diagnosed left ankle arthritis at a private clinic. The patient was treated with colchicine 1.2 mg/day.

About 30 minutes after receiving colchicine, the patient developed urticarial rash, oral and eyelids mucosal swelling and obvious dyspnea. The patient was admitted to the hospital for proper management as these symptoms indicated suspicious colchicine induced anaphylactic shock with acute respiratory failure.

Course management: the patient was given endotracheal intubation and respiratory support, epinephrine, antihistamine and corticosteroid therapy. Colchicine was stopped. The patient had recurring arthritis and high serum uric acid levels, and the other urate-lowering agents were not available, so the only available treatment was allopurinol therapy. Allopurinol desensitization protocol was applied by the dosage re-challenge technique for approximately 21 days until there were no complications at a therapeutic dose. Finally, the patient was given allopurinol 450 mg once daily to control serum uric acid (to less than 5.0 mg/dl). The patient had no allergic symptoms such as maculopapular rash or urticaria after treatment.

Keywords: gout, drug allergy, allopurinol desensitization

บทนำ

โรคเกาต์เป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ โดยพบประมาณร้อยละ 1-2 ของประชากร โดยส่วนใหญ่เป็นผู้ชายมากกว่าผู้หญิงประมาณ 7:1 - 9:1¹⁻² โดยที่เป้าหมายในการรักษาคือการลดระดับกรดยูริกในกระแสเลือดเพื่อลดการก่อตัวของข้ออักเสบเกาต์และลดขนาดของก้อนโทฟัส (tophus) และนำไปสู่การหายของโรคต่อไป² แต่อย่างไรก็ตามยังพบปัญหาของการรักษาโรคเกาต์ที่ไม่สามารถควบคุมอาการของโรคได้ ทั้งๆ ที่มีทั้งข้อแนะนำ (guideline and recommendation) ยา และวิธีการรักษาใหม่ๆ ในขณะที่การดูแลผู้ป่วยโรคข้ออักเสบเกาต์มีเป้าหมาย 2 ระดับคือ

1. เป้าหมายการรักษาข้ออักเสบเฉียบพลัน คือ

การลดปวดอย่างรวดเร็ว เพื่อลดการทำลายของข้อ และให้ผู้ป่วยกลับมาทำงานได้อย่างรวดเร็ว โดยพิจารณาจากกลุ่ม Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), colchicine ขนาด 1.2 มิลลิกรัมต่อวัน หรือ glucocorticoids ชนิดรับประทานหรือชนิดฉีดเข้าข้อ/เข้ากล้ามเนื้อ เป็นการรักษาหลัก ซึ่งสามารถลดอาการได้อย่างรวดเร็ว²⁻³ การเลือกใช้ยาในกลุ่มใดนั้นขึ้นอยู่กับภาวะของผู้ป่วย โรคประจำตัว ประวัติการแพ้ยา และข้อห้ามใช้ของยาแต่ละตัว² สามารถใช้ acetaminophen เพิ่มเติมจากยาหลักได้ แต่ไม่ควรใช้เป็นยาหลักในการรักษาข้ออักเสบเกาต์เฉียบพลัน²

2. การรักษาระยะยาว และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ การลดระดับกรดยูริกในกระแสเลือดให้น้อย

กว่า 6 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเป็นอย่างต่ำ ถ้าจะให้ได้ผล
สูงสุดควรน้อยกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร⁴ โดยยาลดกรด
ยูริก (urate-lowering therapy; ULT) ซึ่งแนะนำให้ใช้
xanthine oxidase inhibitor (XOI) ได้แก่ allopurinol หรือ
febuxostat เป็นหลัก โดยเริ่มขนาดต่ำก่อน⁴ แล้วจึงปรับ
เพิ่มจนได้ระดับยูริกในกระแสเลือดตามที่กล่าวข้างต้น (หาก
ใช้ allopurinol ไม่ได้ อาจพิจารณาใช้ยากกลุ่ม uricosurics
อื่นได้แก่ benzbromarone และ probenecid) ส่วนยาในกลุ่ม
ULT ตัวใหม่ ได้แก่ febuxostat และ pegloticase

ขนาดของ allopurinol ที่ใช้คือ 50-800 มิลลิกรัม
ต่อวัน โดยให้เริ่ม 100 มิลลิกรัม และค่อยๆ เพิ่มจนได้
ระดับยูริกในกระแสเลือดตามเป้าหมายและไม่มีการกำเริบ
ของข้ออักเสบ (ถ้าไตวายเรื้อรังระดับ 4 เป็นต้นไป หรือ
ขณะที่การทำงานของไตกำลังแย่งแนะนำให้เริ่มที่ขนาด
50 มิลลิกรัมต่อวัน)⁴ ในช่วงแรกขณะที่เริ่มยาลดกรดยูริก
อาจมีผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้ เช่น ไข้ มีผื่น หรือ
ตับอักเสบ ดังนั้นจึงควรเริ่มยาด้วยความระมัดระวัง รวม
ถึงให้คำแนะนำกับผู้ป่วยถึงอาการแพ้ยาที่อาจเกิดขึ้นได้

รายงานผู้ป่วย

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 51 ปี ภูมิลำเนาอำเภอดำเนินสะดวก จังหวัดราชบุรี

อาการสำคัญที่มาโรงพยาบาล

มาโรงพยาบาลด้วยอาการหายใจไม่ออก 30 นาที
ก่อนมาโรงพยาบาล และขณะนำส่งโรงพยาบาลผู้ป่วยไม่รู้
สึกตัว

ประวัติการเจ็บป่วยปัจจุบัน

- 1 วัน ก่อนมาโรงพยาบาล ผู้ป่วยมีอาการปวด
ข้อเท้าซ้าย เดินแล้วเจ็บ ไม่มีไข้
- ตอนเย็นวันเดียวกับที่มาโรงพยาบาลผู้ป่วยไป
พบแพทย์ที่คลินิก ได้รับยา colchicine และ tolperisone
ก่อนมาโรงพยาบาลผู้ป่วยรับประทานยา colchicine 1 เม็ด

(ยังไม่ได้รับประทาน tolperisone) หลังจากนั้นประมาณ
ครึ่งชั่วโมง ผู้ป่วยมีอาการผื่นขึ้น บวมแดง คันตามตัว
ต่อมารู้สึกเหนื่อย แน่นหน้าอก หายใจไม่ออกญาติจึงนำ
ส่งโรงพยาบาล ขณะนำส่งโรงพยาบาลญาติพบว่าผู้ป่วย
ไม่รู้สึกตัว

ประวัติการเจ็บป่วยในอดีต

ผู้ป่วยมีประวัติโรคเบาหวาน 3 ปี รักษาที่
โรงพยาบาลเอกชน

ผู้ป่วยมีประวัติโรคปวดข้อเป็นๆ หายๆ 3 เดือน
รับยาที่คลินิก

ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยา allopurinol แบบ maculo-
papular rash (มีผื่นคันตามตัว ไม่มีปากบวม ตาบวม
ไม่มีหายใจขัด ผลการประเมินแพ้ยาเป็น probable เมื่อ
3 เดือนก่อนมาโรงพยาบาล)

Physical examination

Vital sign : Oxygen saturation = 53 %, BP 60/30
mmHg, pulse 66 /min, T 37.2 °C

Neurological system : ไม่ลืมตา ไม่ทำตามคำสั่ง
ใส่ท่อช่วยหายใจ (Glasgow Coma Scale; E1M1VT)

HEENT : not pale conjunctiva, anicteric sclera,
puffy eyelid, cyanosis of lips

Heart : normal

Lung : dyspnea, poor air entry, wheezing both lungs

Abdomen : soft

Skin : generalized urticaria

Laboratory examinations :

CBC : Hb 17.6 g/dl, Hct 52 %, WBC 10,000/ μ L
(Neutrophil 33%, Lymphocyte 66%, Eosinophil 1%),
platelet count 218,000/ μ L

Creatinine 1.32 mg/dl

Uric acid 8.3 mg/dl

Blood sugar 250 mg/dl

สรุปผลกรณีศึกษา

1. Anaphylactic shock (shock, dyspnea, angioedema and urticaria)
2. Gout with history of allopurinol drug allergy (probable)
3. Diabetes mellitus without drug related problems (DRPs)

วินิจฉัยโรค

1. Anaphylactic shock due to colchicine
 2. Gout with history of allopurinol drug allergy
- ผู้ป่วยมีอาการคันตามตัว พร้อมกับมีผื่นขึ้นบริเวณลำตัว แขนขา และมีหน้าบวม หนึ่งตาบวม ซึ่งเข้าได้กับการแพ้ยาแบบ angioedema อาการดังกล่าวเกิดขึ้นเร็วมากภายใน 30 นาทีหลังจากที่ผู้ป่วยรับประทานยา colchicine ต่อมาผู้ป่วยมีอาการเหนื่อย หายใจไม่ออกจนเกิดภาวะทางเดินหายใจล้มเหลวเฉียบพลัน (acute respiratory failure) ร่วมกับมีภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotension) เข้าได้กับอาการ anaphylactic shock ซึ่งเป็นการแพ้ยาแบบ type I hypersensitivity (Immune-mediated reaction) หรือ pseudo-allergy reaction (non-immune-mediated reaction) ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยได้รับยามาก่อนหรือไม่

จากประวัติการได้รับยาพบว่าผู้ป่วยมีอาการปวดข้อ จึงไปพบแพทย์ที่คลินิกแห่งหนึ่ง ได้รับยา colchicine และ tolperisone มา แต่ผู้ป่วยรับประทานยา คือ colchicine เพียงชนิดเดียวก่อนมีอาการ 30 นาที (จากข้อมูลที่สามารถสืบค้นได้จากเวชระเบียนของโรงพยาบาล และจากคลินิกแห่งนั้นผู้ป่วยไม่เคยได้รับ colchicine มาก่อน) จึงประเมินได้ว่าผู้ป่วยน่าจะแพ้ยา colchicine ระดับ probable (Adverse Drug Reaction probability category by Naranjo's algorithm : Total score = 7) จึงได้ออกบัตรแพ้ยาให้กับผู้ป่วย

การรักษา

1. หยุดยา colchicine ที่สงสัยว่าเป็นต้นเหตุทันที ซึ่งหากผู้ป่วยได้รับยาร่วมกันหลายชนิด ให้พิจารณาหยุดยาดังกล่าวทั้งหมด
2. ในการรักษาภาวะ anaphylactic shock และภาวะทางเดินหายใจล้มเหลว ด้วยการใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube insertion with ventilator support)
3. การรักษาอาการแพ้ยารุนแรงด้วยยา epinephrine (1:1,000) ปริมาณ 0.5 มิลลิลิตร ฉีดเข้ากล้ามเนื้อต้นขา (ในผู้ป่วยรายนี้ใช้ 2 ครั้ง) dexamethasone และ chlorpheniramine ทางหลอดเลือดดำ
4. การรักษาแบบประคับประคอง เช่นการใช้สารน้ำทดแทนในร่างกาย และควบคุมระดับน้ำตาลในกระแสเลือด
5. การวางแผนการรักษาโรคข้ออักเสบเกาต์ ซึ่งจะกล่าวในช่วงอภิปราย

อภิปราย

Colchicine

เป็นยาที่ใช้บ่อยในเวชปฏิบัติทั่วไปในการรักษาผู้ป่วยโรคเกาต์ หรืออาการปวดข้อที่เกิดจากโรคทางภูมิคุ้มกัน เช่น โรคเอสแอลอี (systemic lupus erythematosus) เป็นต้น โดยมีข้อบ่งชี้ในโรคเกาต์ดังนี้

ในระยะปวดข้อเฉียบพลัน สามารถลดอาการปวดข้อได้ แต่อาจต้องใช้ขนาดที่สูง และอาจเกิดผลข้างเคียงได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการท้องเสีย ปวดท้อง คลื่นไส้ หรืออาเจียน ดังนั้น ยาที่นิยมใช้ในระยะข้ออักเสบเฉียบพลัน ได้แก่ ยาแก้ปวดกลุ่ม NSAIDs, ยา cortocosteroid ชนิดฉีดเข้าข้อ (ในกรณีเป็นข้อเดียว หรือ 2 ข้อ) ชนิดรับประทานหรือชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (ในกรณีไม่มีการติดเชื้อที่รุนแรงร่วมด้วย)

ส่วนในระยะยาวมีข้อบ่งชี้ในการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ในรายที่มีการกำเริบมากกว่า 2 ครั้ง หรือมีระดับยูริกในกระแสเลือดมากกว่า 8 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่ง

ใช้ร่วมกับยา allopurinol

ผลข้างเคียงของยา colchicine แบ่งได้เป็น

1. ผลข้างเคียงจากยา (side effect) มักเกี่ยวข้องกับขนาดยาที่สูงขึ้นเช่น ผลต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย ภาวะเลือดออกง่าย กล้ามเนื้ออ่อนแรง และชัก ในขณะที่ผลข้างเคียงเมื่อใช้ในระยะเวลายาวได้แก่ กดการทำงานของไขกระดูก (เช่น aplastic anemia)⁵⁻⁶ เส้นประสาทอักเสบ (peripheral neuritis หรือ neuropathy) ความผิดปกติของกล้ามเนื้อ ไขมัน steatorrhea เป็นต้น⁷⁻¹²

2. รายงานการแพ้ยา (hypersensitivity) ซึ่งพบได้น้อยมาก ในระบบรายงานขององค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (Food and Drug Administration; FDA) เพียง 0.58% (7 รายใน 1,215 รายที่มีรายงานผลข้างเคียง) เช่น ผื่น การทำงานของไตลดลง ตับอักเสบ eosinophilia เป็นต้น¹³⁻¹⁴

3. ผลข้างเคียงจากอันตรกิริยากับยาอื่น (drug interactions) มักเกิดจากระดับยา colchicine สูงขึ้น ส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงจากระดับยา โดยการใช้ยาร่วมกับยาที่ถูก metabolite ที่ cytochrome P 3A4 เช่น omeprazole, simvastatin, amlodipine, clarithromycin เป็นต้น¹⁵⁻¹⁷

ยาลดระดับกรดยูริก

Allopurinol เป็นยาที่ใช้กันมานาน ช่วงเริ่มต้นใช้ยานี้แนะนำให้ใช้ขนาดไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อวัน และควรน้อยกว่า 100 มิลลิกรัมต่อวันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง และค่อยๆ ปรับเพิ่มขนาดขึ้นจนได้ระดับกรดยูริกตามเป้าหมายการรักษาข้างต้น⁴ พบว่าการปรับเพิ่มยา allopurinol เพิ่มขึ้นครั้งละ 100 mg ในแต่ละครั้งนั้นสามารถลดกรดยูริกในเลือดได้ประมาณ 1 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร¹⁸⁻²¹ การลดลงของระดับกรดยูริกในเลือดที่ล่น้อยระหว่างการปรับเพิ่มยาสันับสนุนการใช้ยาในลักษณะที่เรียกว่า “go low, go slow” โดยวิธีนี้ผู้เชี่ยวชาญเห็นว่า น่าจะมีข้อดีคือลดความเสี่ยงในการเกิดข้ออักเสบกำเริบ ลดความเสี่ยง

ในการเกิดอาการข้างเคียงจากยา และสามารถปรับขนาดยาให้สอดคล้องกับผู้ป่วยแต่ละคนใช้ขนาดต่ำที่สุดที่ควบคุมกรดยูริกในเลือดได้¹²

จากการศึกษาพบว่าการใช้ allopurinol ในระยะยาวเพื่อควบคุมระดับกรดยูริกในเลือดสามารถประหยัดค่าใช้จ่ายได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ยา²² เนื่องจากสามารถลดจำนวนคนที่เกิดข้ออักเสบกำเริบได้มากกว่ากลุ่มควบคุม²³ ระหว่างที่เริ่มให้ยาลดกรดยูริกในเลือดพบว่า อาจทำให้ข้ออักเสบกำเริบขึ้นได้ มีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างการรักษาด้วย allopurinol ร่วมกับ colchicine (0.6 มิลลิกรัมต่อเม็ด) 1 เม็ดวันละสองครั้ง และ allopurinol ร่วมกับยาหลอก แล้วติดตามอาการ 3 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้ colchicine เกิดข้ออักเสบกำเริบน้อยกว่า แต่เกิดอาการข้างเคียงจาก colchicine มากกว่า²⁴⁻²⁵ ซึ่งในผู้ป่วยรายนี้ไม่สามารถใช้ colchicine ในช่วงแรกได้ การป้องกันการกำเริบในช่วงแรกที่เริ่มทำ allopurinol desensitization นั้นอาจพิจารณา glucocorticoids ควบคู่ไปด้วยในช่วง 2-4 สัปดาห์

โดยทั่วไป allopurinol จัดเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย ผู้ป่วยส่วนมากทนต่อยาได้ดี ประมาณร้อยละ 2-3 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาจะเกิดผลข้างเคียงจากยาที่ไม่รุนแรงได้ เช่น ผื่น ซึ่งอาจเกิดขึ้นได้ภายหลังเริ่มยาไป 2-3 สัปดาห์ ผลข้างเคียงจากยา allopurinol จะแบ่งได้เป็น 1. ผลข้างเคียงจากยา (toxicity) เช่น การกดไขกระดูก 2. ผลข้างเคียงจากการแพ้ยา (hypersensitivity) เช่น ผื่น การทำงานของไตลดลง ตับอักเสบ eosinophilia 3. ผลข้างเคียงจากปฏิกิริยากับยาอื่น (drug interactions) เช่น ampicillin, coumadin เป็นต้น 4. ผลข้างเคียงจากกลไกการออกฤทธิ์ที่ใช้รักษาโรคของยาเอง เช่น นิ่ว xanthine²⁶⁻²⁷

Allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS) เป็นผลข้างเคียงจากยา allopurinol ที่มีความรุนแรงถึงชีวิต อุบัติการณ์ไม่ทราบแน่ชัด อาการได้แก่ ไข้ (พบได้บ่อยถึงร้อยละ 95) ผื่น (พบได้ร้อยละ 93 โดยลักษณะของผื่นได้แก่ maculopapular rash, toxic epidermal necrolysis,

exfoliative dermatitis, erythema multiforme ผื่นที่พบอาจมีการเปลี่ยนแปลงจากชนิดหนึ่งไปเป็นอีกชนิดหนึ่งได้ และพบร่วมกับความผิดปกติของเยื่อในที่ต่างๆ รวมทั้งเยื่อตาได้ เม็ดเลือดขาวเพิ่มสูง (พบได้ประมาณร้อยละ 40) ตับโต (พบได้ประมาณร้อยละ 15-30) การทำงานของไตผิดปกติ (พบได้ร้อยละ 83) แต่ถึงแม้ว่าจะพบน้อย AHS ก็เป็นผลข้างเคียงของยาที่สำคัญและมีความรุนแรงมาก ทำให้ต้องรับผู้ป่วยไว้ดูแลในโรงพยาบาลเป็นระยะเวลานาน มีอัตราการเกิดภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิตสูง²⁶⁻²⁷

โดยสรุป การรักษาระยะยาว และการป้องกันการกลับเป็นซ้ำ ได้แก่ colchicine และ allopurinol โดยใช้ colchicine ขนาดต่ำๆ เป็นเวลาอย่างน้อย 6 เดือน และขนาดของยาดังกล่าวควรปรับลงในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตเสื่อม หรือในผู้ป่วยสูงอายุ²⁸ การใช้ยา allopurinol ควรเริ่มอย่างระมัดระวัง เพราะอาจเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้ โดยมีคำแนะนำให้คัดกรองความเสี่ยงในการแพ้ยาโดยการตรวจ polymerase chain reaction (PCR) สำหรับ human leukocyte antigen (HLA) ชนิด HLA-B*5801 ในผู้ป่วยบางรายโดยเฉพาะในกลุ่มประชากรที่แพ้ยา allopurinol บ่อย⁴ ปกติขนาด allopurinol ที่ใช้คือ 100-300 มิลลิกรัมต่อวัน ในขณะที่ข้อมูลโดยส่วนใหญ่ใช้ขนาดที่หลากหลายตั้งแต่ 100-800 มิลลิกรัมต่อวัน^{4, 29-30}

การรักษาของผู้ป่วยโรคเกาต์ที่แพ้ยา colchicines และ allopurinol

ปัญหาของผู้ป่วยรายนี้มีหลายด้าน เช่น ผู้ป่วยมีการแพ้ยา colchicine อย่างรุนแรง และมีการแพ้ยา allopurinol ร่วมด้วย ในกรณีของผู้ป่วยรายนี้มีข้อบ่งชี้การรักษาการกลับเป็นซ้ำ (ลดกรดยูริก) ด้วย allopurinol คือ ข้ออักเสบเป็นซ้ำ ≥ 2 ครั้งในรอบปี และไม่สามารถให้ colchicine ได้ จึงพิจารณาทำ allopurinol desensitization ซึ่งควรทำเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความจำเป็นอย่างนี้²⁷

1. ประวัติแพ้ยาแบบไม่รุนแรง คือ เป็นผื่น maculopapular หรือ morbilliform eruption (โดยต้องไม่มี

อาการ หรือผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ดังต่อไปนี้ คือ กรณีที่เกิด toxic epidermal necrolysis (TEN), ฮีโมโกลบิน < 9 g/dl, เม็ดเลือดขาว $< 4.0 \times 10^9/L$, เกร็ดเลือด $< 100 \times 10^9/L$, ผลการทำงานของตับสูงเกิน 2 เท่าของค่าปกติ)

2. อาจเลือกใช้วิธีนี้ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยาลดกรดยูริกกลุ่มอื่นได้ เช่น ผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตผิดปกติซึ่งการให้ uricosuric drugs ไม่ได้ผล

3. ผู้ป่วยซึ่งเกิดผลข้างเคียงหรือผู้ที่มีข้อห้ามในการใช้ยา uricosuric drugs เช่น มีนิ่ว หรือมีกรดยูริกในปัสสาวะสูง

การทำ allopurinol desensitization หลักการคือ เริ่มให้ยาที่ขนาดน้อยๆ และค่อยๆ ปรับเพิ่มยาอย่างระมัดระวัง (ตารางที่ 1 ในขณะที่ทางผู้พิมพ์เพิ่มขนาดยาอีกในวันที่ 22-24 เป็น 25 มิลลิกรัมต่อวัน วันที่ 25-27 เป็น 50 มิลลิกรัมต่อวัน และ 100 มิลลิกรัมต่อวันในที่สุด) โดยโอกาสที่จะประสบความสำเร็จในการ desensitization อยู่ที่ประมาณร้อยละ 78 ส่วนโอกาสที่จะเกิดผื่นขึ้นใหม่พบได้ทั้งในขณะที่กำลังทำการ desensitization ประมาณร้อยละ 30 และพบในช่วงหลังจากนั้น คือขณะติดตามการรักษาต่อ ได้อีกประมาณร้อยละ 25 แต่มากกว่าครึ่งของผู้ป่วยที่เกิดผื่นขึ้นใหม่จะดีขึ้นโดยการหยุดยาชั่วคราวและหลังจากนั้นสามารถเริ่มให้ยาใหม่ได้ แต่ในขนาดที่ลดลงและปรับเพิ่มยาในอัตราที่ช้ากว่าตอนแรก อย่างไรก็ตามการทำ desensitization ยังคงมีความเสี่ยง มีรายงานพบว่าอาจเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงได้ จึงไม่แนะนำให้ทำเป็นขั้นตอนแรกในผู้ป่วยทุกคนที่เกิดผื่นแพ้ยา แต่จะได้ประโยชน์ในรายที่มีข้อบ่งชี้ข้างต้น และไม่แนะนำให้ทำในผู้ป่วยที่มีประวัติเกิดการแพ้ยาที่รุนแรง^{26-27, 31-33}

สำหรับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยง ซึ่งได้แก่ ผู้ป่วยอายุมาก ผู้ที่มีโรคประจำตัวหลายอย่าง โดยเฉพาะกรณีที่มีการทำงานของไตผิดปกติ ประวัติผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง หรือมีอาการอื่นร่วมด้วย เช่น ไข้ แผลในปาก หน้า/ลิ้นบวม eosinophilia หรือผู้ที่เคยมีผื่นเกิดซ้ำหลังจากได้ยา

ตารางที่ 1 Allopurinol desensitization³²

Daily dose	Preparation	Days (approximate)
50 µg	0.25-ml suspension (1 mg/ 5 ml)	1-3
100 µg	0.5-ml suspension (1 mg/ 5 ml)	4-6
200 µg	1-ml suspension (1 mg/ 5 ml)	7-9
500 µg	2.5-ml suspension (1 mg/ 5 ml)	10-12
1 mg	5-ml suspension (1 mg/ 5 ml)	13-15
5 mg	2.5-ml suspension (10 mg/ 5 ml)	16-18
10 mg	5-ml suspension (10 mg/ 5 ml)	19-21

allopurinol อีก แนะนำให้ใช้เป็น modified desensitization protocol โดยเริ่มยาในขนาด 10 µg และเพิ่มขนาดยา โดยใช้เวลานานกว่าปกติ คือทุก 5-10 วัน หลังจากได้ขนาดยา allopurinol ที่ต้องการ (target dose) คือ 100 mg ต่อวันแล้ว การปรับเพิ่มขนาดยาหลังจากนั้นขึ้นกับระดับกรดยูริกในเลือดของผู้ป่วย^{26-27, 31-33}

การเตรียม allopurinol suspension³⁴⁻³⁶

allopurinol เป็นตัวยาที่ละลายในน้ำและแอลกอฮอล์ได้น้อยมาก (very slightly soluble in water and alcohol) จากรายงานพบว่าสามารถคงตัวในรูปแบบยาแขวนตะกอน (suspension) ได้ในสถานะที่เป็นกรด ตำรับยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายตำรับนี้ผลิตขึ้น เพราะขนาดและความแรงของยาดังกล่าวไม่มีจำหน่ายในท้องตลาด โรงพยาบาลดำเนินสะดวก จึงมีความจำเป็นในการพัฒนายาตำรับนี้ขึ้นเพื่อเตรียมยาในรูปแบบที่เหมาะสม สะดวกต่อการรับประทาน และสามารถเตรียมยาได้ครอบคลุมคนไข้เฉพาะราย

ในตำรับยาต้องประกอบด้วยสองส่วนที่สำคัญ คือ ตัวยา (active ingredients, medicaments) และสารปรุงแต่งยา (pharmaceutical necessities) ซึ่งคือสารที่ใช้เป็นส่วน

ประกอบในตำรับยา ไม่มีผลในการบำบัดรักษาโรค แต่ช่วยให้เภสัชภัณฑ์มีความคงตัวดี นำใช้และนำรับประทานสารเหล่านี้ได้แก่ สารแต่งกลิ่นรส สารถนอม สารเจือจาง และอื่นๆ

สูตรตำรับยาเตรียม allopurinol suspension ที่ใช้ในโรงพยาบาลดำเนินสะดวก ประกอบด้วย ตัวยา allopurinol เม็ด 100 มิลลิกรัม ใช้ glycerin เป็น wetting agent โดยมี suspending agent ที่ใช้ในตำรับคือ sodium carboxyl methyl cellulose แต่งรสหวานโดยใช้ saccharin และ sorbitol 70 % ใช้ paraben concentration เป็น preservative แต่งสีโดยใช้ สีเหลือง (The United States Federal Food, Drug, and Cosmetic Act; FD&C เกรด 5 Tartrazine) และแต่งกลิ่นโดยใช้กลิ่น cherry cider และจากข้อมูลในการศึกษาในรูปแบบการเตรียมยาน้ำเป็นยาเตรียมพิเศษเฉพาะรายจากยาเม็ด (20 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร) พบว่าเมื่อมีการทดสอบความคงตัวโดยมีการเก็บไว้ในขวดสีชาในอุณหภูมิ 50 , 60, 70 และ 80 องศาเซลเซียส ในเวลาต่างๆ เป็นระยะเวลา 97 วัน และทำการทดสอบด้วยวิธีการประเมินความยากง่ายในการกระจายตัวของตะกอน (redispersibility) และความสามารถในการเท (pourability) พบว่าตำรับที่ทดสอบมี

ตารางที่ 2 Allopurinol suspension ความเข้มข้น 10 mg/5ml

Allopurinol suspension (10 mg / 5 ml)	
Allopurinol (100 mg)	2 เม็ด
Glycerin	10 ml
Paraben conc.	1 ml
Citric acid	0.25 g
Saccharin	0.5 g
Cherry cider	q.s.
น้ำกระสายยา	50 ml
Water	ปรับถึง 100 ml

ตารางที่ 3 Allopurinol suspension ความเข้มข้น 1 mg/5 ml

Allopurinol suspension (1 mg/ 5 ml)	
สารละลาย Allopurinol suspension (10 mg/ 5 ml) [Allopurinol (100 mg) 2 เม็ด + water ปรับถึง 100 ml]	10 ml
Glycerin	10 ml
Citric acid	0.25 g
Saccharin	0.5 g
Paraben conc.	1 ml
Cherry cider	q.s.
น้ำกระสายยา	50 ml
Water	ปรับถึง 100 ml

ตารางที่ 4 น้ำกระสายยา

น้ำกระสายยา	
Sodium carboxymethyl cellulose	1 g
Sorbitol	20 ml
Glycerin	20 ml
Water	ปรับปริมาตรจนได้ 100 ml

ความคงตัว มีการกระจายตัวได้ง่ายและทนงายและมีความเป็นเนื้อเดียวกันไม่แยกชั้น จากข้อมูลข้างต้นนี้จึงสรุปได้ว่าการตั้งตำรับยาเตรียมเฉพาะรายสามารถเตรียมได้และมีความคงตัว จึงได้มีการเตรียมตำรับยาเฉพาะรายสำหรับ allopurinol suspension ใช้ภายในโรงพยาบาลดำเนินสะดวกในความเข้มข้น (10 มิลลิกรัมต่อช้อนชา และ 1 มิลลิกรัมต่อช้อนชา) ตามตารางที่ 2 และ 3 ตามลำดับ

สรุป

ในการรักษาผู้ป่วยรายนี้แบ่งเป็น 4 ช่วง

ระยะแรกรักษาภาวะ anaphylactic shock และภาวะทางเดินหายใจล้มเหลว

โดยการใส่ท่อช่วยหายใจ (endotracheal tube insertion with ventilator support) ยาที่รักษาอาการแพ้ยารุนแรง ได้แก่ epinephrine (1:1,000) ปริมาณ 0.5 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อต้นขา (ในผู้ป่วยรายนี้ใช้ 2 ครั้ง) dexamethasone และ chlorpheniramine ทางหลอดเลือดดำอีก 3 ชั่วโมงต่อมาผู้ป่วยรู้สึกตัว สามารถหายใจเองได้ไม่เหนื่อย และสามารถถอดท่อช่วยหายใจได้

ระยะที่ 2 การรักษาข้ออักเสบเฉียบพลัน

หลีกเลี่ยงการใช้ยา colchicine เพราะมีอาการแพ้รุนแรง ในระยะนี้เป้าหมายไม่ให้อาการของโรคข้ออักเสบเกาต์เป็นรุนแรงมากขึ้น และเพื่อเป็นการหลีกเลี่ยงการได้รับยาเพิ่มที่มีโอกาสแพ้ยาเพิ่มขึ้น แพทย์ผู้รักษาจึงงดการใช้ NSAIDs แต่ใช้ prednisolone ขนาด 30 มิลลิกรัมต่อวัน ในการป้องกันการกำเริบของโรคเกาต์ชั่วคราวช่วงสั้น ๆ ก่อน

ระยะที่ 3 การรักษาและการวางแผนการรักษาระยะยาวเพื่อป้องกันการกำเริบของข้ออักเสบ

ในผู้ป่วยรายนี้มีการกำเริบของข้ออักเสบมา 3 ครั้ง และระดับกรดยูริกในกระแสเลือด เท่ากับ 8.3 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งควรให้การรักษาเพื่อป้องกันการกำเริบครั้งต่อไปด้วยยาลดระดับกรดยูริกในกระแสเลือด ควรควบคุม

กรดยูริกในเลือดให้อยู่ในระดับที่ต่ำกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร แต่ในผู้ป่วยรายนี้มีข้อจำกัดหลายอย่างประกอบกับการแพ้ยา allopurinol เป็นชนิดไม่รุนแรง ทางแพทย์ผู้รักษาจึงพิจารณาเลือกการทำ allopurinol desensitization (การให้ยา allopurinol กลับเข้าไปใหม่) โดยอธิบายให้ผู้ป่วยและญาติทราบถึงประโยชน์และผลเสียที่อาจเกิดขึ้นในการทำ allopurinol desensitization

ระยะที่ 4 การทำ allopurinol desensitization

การให้ยา allopurinol กลับเข้าไปใหม่ในผู้ป่วยรายนี้เพราะผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาแบบไม่รุนแรง คือ เป็นผื่น maculopupular โดยอาศัยหลักการเริ่มให้ยาที่ขนาดน้อยๆ และค่อยๆ ปรับเพิ่มยาอย่างระมัดระวัง โดยใช้ standard allopurinol desensitization protocol ตามแนวทางของ Fam

ผู้ป่วยรายนี้สามารถผ่าน standard allopurinol desensitization protocol ได้ โดยไม่มีผื่นขึ้น และในปัจจุบันผู้ป่วยใช้ allopurinol ขนาด 450 มิลลิกรัมต่อวัน สำหรับเป้าหมายเพื่อให้ระดับกรดยูริกในกระแสเลือดต่ำกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรโดยหลังจากที่ระดับกรดยูริกได้ระดับดังกล่าวผู้ป่วยไม่มีอาการของข้ออักเสบเกาต์กำเริบเฉียบพลันอีก ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำให้ใช้ colchicine เพราะมีอาการแพ้อย่างรุนแรง

ประโยชน์ที่ได้รับ

1. เป็นแนวทางในการดูแลรักษา ให้คำแนะนำผู้ป่วยที่เป็นโรคข้ออักเสบเกาต์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งกรณี que ผู้ป่วยมีประวัติแพ้ยาที่ใช้ในการรักษาโรคข้ออักเสบเกาต์
2. เป็นแนวทางในการทำ allopurinol desensitization และการเตรียมผู้ป่วย สถานที่ ยา ในการทำ allopurinol desensitization

เอกสารอ้างอิง

1. Kramer HM, Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988-1994.

- Am J Kidney Dis. 2002;40(1):37-42.
2. Sivera F, Andres M, Carmona L, et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(2):328-35.
 3. Wortmann RL. Gout and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2002;14(3):281-6.
 4. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic non-pharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(10):1431-46.
 5. Dickinson M, Juneja S. Haematological toxicity of colchicine. *Br J Haematol.* 2009;146(5):465.
 6. Yoon KH. Colchicine induced toxicity and pancytopenia at usual doses and treatment with granulocyte colony-stimulating factor. *J Rheumatol.* 2001;28(5):1199-200.
 7. Guven M, Dogukan A, Cetin M. Colchicine toxicity. *Clin Nephrol.* 1999;52(3):197.
 8. Folpini A, Furfori P. Colchicine toxicity--clinical features and treatment. Massive overdose case report. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1995;33(1):71-7.
 9. Wells SR, Anderson DL, Thompson J. Colchicine toxicity: a case report. *Vet Hum Toxicol.* 1989; 31(4):313-6.
 10. Gendron Y, Bronstein JA, Gras C, et al. [Neuromuscular toxicity of colchicine. A case]. *Presse Med.* 1989;18(25):1256.
 11. Solak Y, Atalay H, Biyik Z, et al. Colchicine Toxicity in End-Stage Renal Disease Patients: A Case-Control Study. *Am J Ther.* 2012;19.
 12. The comprehensive resource for the physicians, drug and illness information. [cited 2013 Nov 11]. Available from: URL:[http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20\(General%20Monographs-20C\)/Colchicine.html](http://www.rxmed.com/b.main/b2.pharmaceutical/b2.1.monographs/CPS-%20Monographs/CPS-%20(General%20Monographs-20C)/Colchicine.html).
 13. Macleod JG, Phillips L. Hypersensitivity to Colchicine. *Ann Rheum Dis.* 1947;6(4):224-9.
 14. Drug hypersensitivity in Colchicine. [cited 2013 Nov 1]. Available from: URL:<http://www.ehealthme.com/ds/colchicine/drug+hypersensitivity>.
 15. Cheng VC, Ho PL, Yuen KY. Two probable cases of serious drug interaction between clarithromycin and colchicine. *South Med J.* 2005;98(8): 811-3.
 16. Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, et al. Novel evidence-based colchicine dose-reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum.* 2011; 63(8):2226-37.
 17. Dvorak Z, Modriansky M, Pichard-Garcia L, et al. Colchicine down-regulates cytochrome P450 2B6, 2C8, 2C9, and 3A4 in human hepatocytes by affecting their glucocorticoid receptor-mediated regulation. *Mol Pharmacol.* 2003;64(1):160-9.
 18. Rundles RW, Metz EN, Silberman HR. Allopurinol in the treatment of gout. *Ann Intern Med.* 1966; 64(2):229-58.
 19. Kim SC, Schmidt BM, Franklin JM, et al. Clinical and health care use characteristics of patients newly starting allopurinol, febuxostat, and colchicine for the treatment of gout. *Arthritis Care*

- Res (Hoboken). 2013;65(12):2008-14.
20. Radak-Perovic M, Zlatkovic-Svenda M. [The efficacy and tolerability of allopurinol dose escalation in patients with gout]. *Srp Arh Celok Lek.* 2013;141(5-6):333-6.
21. Taylor TH, Mecchella JN, Larson RJ, et al. Initiation of allopurinol at first medical contact for acute attacks of gout: a randomized clinical trial. *Am J Med.* 2012;125(11):1126-34.
22. Trieste L, Palla I, Fusco F, et al. The economic impact of gout: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2012;30(4 Suppl 73):S145-8.
23. Ferraz MB, O'Brien B. A cost effectiveness analysis of urate lowering drugs in nontophaceous recurrent gouty arthritis. *J Rheumatol.* 1995; 22(5):908-14.
24. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(12):2429-32.
25. Yang LP. Oral colchicine (Colcrys): in the treatment and prophylaxis of gout. *Drugs.* 2010; 70(12):1603-13.
26. Anderson BE, Adams DR. Allopurinol hypersensitivity syndrome. *J Drugs Dermatol.* 2002;1(1): 60-2.
27. มณีรัตน์ ธนภิตวิรุฬห์, อัจฉรา กุลวิสุทธิ. Allopurinol Hypersensitivity Syndrome. [วันที่สืบค้น 11 พ.ย. 2557]. เข้าถึงได้จาก:URL: <http://thairheumatology.org/journal/Allopurinol%20Hypersensitivity%20Syndrome.pdf>.
28. Ferraz MB. An evidence based appraisal of the management of nontophaceous interval gout. *J Rheumatol.* 1995;22(9):1618-9.
29. Vazquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, et al. Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60(10):981-3.
30. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med.* 1996;334(7):445-51.
31. Fam AG, Dunne SM, Iazzetta J, et al. Efficacy and safety of desensitization to allopurinol following cutaneous reactions. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(1):231-8.
32. Fam AG, Lewtas J, Stein J, et al. Desensitization to allopurinol in patients with gout and cutaneous reactions. *Am J Med.* 1992;93(3):299-302.
33. Markel A. Allopurinol hypersensitivity and DRESS syndrome. *Am J Med.* 2008;121(10):e25.
34. Dressman JB, Poust RI. Stability of allopurinol and of five antineoplastics in suspension. *Am J Hosp Pharm.* 1983;40(4):616-8.
35. Allen LV, Erickson MA 3rd. Stability of acetazolamide, allopurinol, azathioprine, clonazepam, and flucytosine in extemporaneously compounded oral liquids. *Am J Health Syst Pharm.* 1996;53(16): 1944-9.
36. Alexander KS, Davar N, Parker GA. Stability of Allopurinol Suspension Compounded from Tablets. *Int J Pharm Compd.* 1997;1(2):128-31.